

⑬ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3402878 A1**

⑤ Int. Cl. 4:  
**A61 K 33/06**  
A 61 K 33/08  
A 61 K 33/10

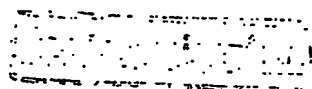
⑳ Aktenzeichen: P 34 02 878.1  
㉑ Anmeldetag: 27. 1. 84  
㉒ Offenlegungstag: 1. 8. 85

**DE 3402878 A1**

㉓ **Anmelder:**  
Algina AG, Zug, CH

㉔ **Vertreter:**  
Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

㉕ **Erfinder:**  
Dietl, Hans, Dr., 8202 Bad Aibling, DE



⑤ **Arzneimittel und die Verwendung schwerlöslicher Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine. Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält mindestens eine bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindung zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in magensaftresistenter Arzneiform.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumverbindung in magensaftresistenter Form zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine.

**DE 3402878 A1**

4316 AW/fe

**ALGINA AKTIENGESELLSCHAFT**

Zug, Schweiz

---

Arzneimittel und die Verwendung schwerlöslicher Calcium-  
und/oder Magnesiumverbindungen als Arzneimittel

---

**P A T E N T A N S P R Ü C H E**

1. Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalhaltiger Nierensteine, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche
- 5 Calcium- und/oder Magnesiumverbindung gegebenenfalls zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in magensaftresistenter Arzneiform enthält.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als Calciumverbindung, die bei
- 10 pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich ist, Calciumcarbonat, Calciumhydroxid, Calciumoxid und/oder Calciumsulfat enthält.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß es als Magnesiumverbin-  
dung, die bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich ist,  
Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid-Carbonat, Magnesium-  
5 hydroxid und/oder Magnesiumoxid enthält.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder  
3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es in  
Form magensaftresistenter Tabletten, magensaftresisten-  
10 ter Hartgelatine kapseln, magensaftresistenter Weich-  
gelatine kapseln oder als magensaftresistentes Granulat  
vorliegt.
5. Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von  
15 6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumver-  
bindung in magensaftresistenter Arzneiform, zur Be-  
kämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention  
phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine.
- 20 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man als bei einem pH-Wert von 6  
bis 9 schwerlösliche Calciumverbindung Calciumcarbonat,  
Calciumhydroxid, Calciumoxid und/oder Calciumsulfat  
verwendet.
- 25 7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man als eine bei einem pH-Wert  
von 6 bis 9 schwerlösliche Magnesiumverbindung Magne-  
siumcarbonat, Magnesiumhydroxid-Carbonat, Magnesium-  
30 hydroxid und/oder Magnesiumoxid verwendet.
8. Verwendung von Calciumcarbonat in magensaft-  
resistenter Form zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie  
und zur Behandlung phosphathaltiger Nierensteine.
- 35 9. Verwendung von Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydro-  
xid-Carbonat, Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid

in magensaftresistenter Form zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine.

10. Verwendung von Calcium- und Magnesiumverbindungen, die bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich sind, in magensaftresistenter Form zur Bekämpfung oxalathaltiger Nierensteine.

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Urämie und zur Behandlung von Dialyse-Patienten sowie für die Prophylaxe von Nierensteinen, insbesondere phosphat- und oxalathaltigen Nierensteinen.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung schwerlöslicher Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention von Nierensteinen.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es zur Zeit ca. 5000 Patienten mit chronischer Urämie (=Niereninsuffizienz) sowie etwa 15 000 Patienten, bei denen diese Urämie so weit fortgeschritten ist, daß eine Blutwäsche mittels künstlicher Nieren, das heißt eine Dialysebehandlung, notwendig ist. Diese Patienten müssen sich bis zu dreimal wöchentlich für drei bis sechs Stunden einer Blutwäsche nach einem der bekannten Verfahren, wie beispielsweise Hämodialyse, Hämofiltration, Peritonealdialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse, unterziehen, um urämische Toxine, wie z.B. Harnstoff, Harnsäure, Creatinin etc., Kalium sowie Phosphat aus dem Organismus, das heißt aus dem Blut, zu entfernen.

Trotz zusätzlicher diätetischer Maßnahmen, wie z.B. diätetischer Begrenzung der Phosphatzufuhr durch die Nahrung, ist jedoch der Phosphatspiegel bei den meisten Patienten auch nach dieser Blutreinigung noch zu hoch. Die Hyperphosphatämie ist ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus sowie bei der Entwicklung der renalen Osteopathie unter chronischer Dialysebehandlung. Deshalb sind fast alle Urämiker auf eine zusätzliche Medikation zur Senkung des überhöhten Phosphatspiegels in den Normbereich angewiesen.

- In den letzten Jahren wurden überwiegend Aluminiumhydroxide, wie z.B. Aludrox<sup>®</sup>, Anti-Phosphat oder Aluminiumhydroxycarbonate, zur intestinalen Phosphatbindung und zur Senkung überhöhter Serumphosphatspiegel verwendet. Dabei wurden bis zu 10 g Medikament und mehr pro Tag verabreicht (M.B. Kaye, Arch.Intern.Med. 124, 656 (1969)). In der DE-OS 26 18 083 wird ein weiteres aluminiumhaltiges Salz zur Reduktion der Phosphatresorption beschrieben.
- 10 Diesen bekannten Mitteln zur Phosphatbindung haften jedoch Nachteile an. Durch partielle Lösung des Aluminiumhydroxids bzw. Aluminiumhydroxidcarbonats im Magenmilieu zu Aluminiumhydroxidchlorid und Aluminiumchlorid wird  $Al^{3+}$  freigesetzt, welches im Magen und vor allem im oberen Dünndarm resorbiert wird und über das Blut sowohl in die Knochensubstanz als auch in andere Teile des Körpers gelangt und bei langjährigem Einwirken erhebliche Schäden hervorrufen kann, z.B. Dialyse-Enzephalopathie, Osteomalazie mit Neigung zu Spontan-Frakturen, Anämie etc. (A.C. Alfrey et al, Trans. Am. Soc. Artif. Int. Org. 18, 257 (1972); A.C. Alfrey et al, Kidney Intern. 18, 115 (1980), J.T. McCall et al, Kidney Intern. 18, 115 (1980)). Laut Statistik sterben von jährlich 10 bis 12% der Dialyse-Patienten mit zerebralen Zwischenfällen nicht wenige an einer Dialyse-Enzephalopathie (H. Pogglitsch, Nieren und Hochdruckkrankheiten 10, 210 (1981)).
- 30 Auch bei Verabreichung von Aluminiumhydroxid in magensaftresistenter, jedoch dünndarmlöslicher Form kommt es immer noch zu einer unerwünschten Resorption von Aluminium (H. Pogglitsch et al, Nieren und Hochdruckkrankheiten, 12, 186 (1983)). Ein Absetzen der zur Zeit verwendeten aluminiumhaltigen Präparate zur Phosphatbindung erscheint daher geboten.

Neben aluminiumhaltigen Präparaten wurde zur Phosphat-senkung in Einzelfällen auch Calciumcarbonat verwendet. Calciumcarbonat löst sich im sauren Milieu des Magens, im neutralen Milieu des Dünndarms kann dann Phosphat  
5 als unlösliches Calciumphosphat gebunden und mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Diese Therapie hat jedoch schwerwiegende Probleme, es kommt zu einer verstärkten Aufnahme von Calcium in das Blut und schließlich zu einer akut lebensbedrohlichen Hypercalciämie. Daher hat  
10 sich diese Therapie mit Calciumcarbonat bisher nicht durchgesetzt.

Phosphathaltige Nierensteine können auch durch die Aufnahme von Phosphat durch die Nahrung gebildet werden,  
15 wobei sich schließlich vorwiegend Calciumphosphat-Steine bilden. Zur Prävention des Wiederauftretens von phosphathaltigen Nierensteinen werden ebenfalls aluminiumhaltige Phosphatbinder mit den vorher genannten Nachteilen verwendet.

20 Dementsprechend wird durch die Aufnahme oxalathaltiger und oxalatreicher Nahrung die Entstehung oxalathaltiger Nierensteine gefördert.

25 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit dem die Aufnahme von Phosphat, insbesondere bei chronischer Urämie und bei Dialysepatienten, vermindert und damit die Serumphosphatspiegel gesenkt werden können. Er-  
30 findungsgemäß sollen insbesondere Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, mit denen die Bildung von phosphat- und/oder oxalathaltigen Nierensteinen verhindert werden kann. Dieses Mittel soll insbesondere Patienten verabreicht werden, von denen bekannt ist,  
35 daß sie zur Nierensteinbildung neigen.

Das Mittel soll die Nachteile der im Handel befindlichen Mittel nicht aufweisen.

5 Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention  
phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens eine bei  
pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche Calcium- und/oder  
Magnesiumverbindung gegebenenfalls zusammen mit  
10 üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in  
magensaftresistenter Arzneiform enthält.

15 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von 6 bis 9 schwer-  
löslichen Calcium- und/oder Magnesiumverbindung in  
magensaftresistenter Form zur Bekämpfung der Hyper-  
phosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder  
oxalathaltiger Nierensteine.

20 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß bei Verab-  
reichung von bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslichen  
Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen eine gute Bin-  
dung von Phosphaten bzw. Oxalaten in Form von unlös-  
lichem Calciumphosphat bzw. Calciumoxalat oder Magne-  
25 siumphosphat bzw. Magnesiumoxalat kommt, ohne daß es  
zu einer übermäßigen unerwünschten Resorption von  
Calcium- bzw. Magnesiumkationen im Blut kommt, wie dies  
z.B. bei Verabreichung von löslichen Calcium- und  
Magnesiumsalzen, wie z.B. den Citraten oder bei Carbona-  
30 ten, die sich im Magen lösen, auftritt.

Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß  
die gewünschte Wirkung erhalten wird, wenn die Calcium-  
und Magnesiumverbindungen in magensaftresistenten  
35 Arzneiformen verwendet werden.

Entscheidend ist bei der vorliegenden Erfindung, daß die



Verabreichung in der magensaftresistenten Arzneiform erfolgt. Diese Art der Verabreichung ermöglicht völlig überraschend und unerwartet die Bindung von Phosphat bzw. Oxalat, ohne eine übermäßige störende Resorption von Calcium bzw. Magnesium ins Blut, wie diese bei der  
5 bisherigen Form der Verabreichung dieser Calcium- bzw. Magnesiumverbindungen eintrat.

Die magensaftresistente Arzneiform setzt im Dünndarm bei  
10 pH-Werten von 6 bis 8 die schwerlösliche Calcium- und Magnesiumverbindung frei, welche langsam mit dem im Dünndarm vorhandenen Phosphat und/oder Oxalat zu unlöslichen Calciumphosphaten und Calciumoxalaten bzw. Magnesiumphosphaten und Magnesiumoxalaten reagiert.  
15 Diese werden dann ohne Resorption im Stuhl ausgeschieden.

Da das Arzneimittel, z.B. Calcium- oder Magnesiumcarbonat, bei den im Dünndarm herrschenden pH-Werten von 6 bis 8 in schwerlöslicher Form vorliegt, kommt es im Gegensatz  
20 zur Verabreichung in der üblichen magensaftlöslichen Arzneiform nicht zu einer übermäßigen Resorption von Calcium- bzw. Magnesiumionen.

In dem erfindungsgemäßen Arzneimittel und bei der  
25 erfindungsgemäßen Verwendung werden bei pH-Werten von 6 bis 9, vorzugsweise von 6,5 bis 8, schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen verwendet. Beispiele hierfür sind Calciumcarbonat, Calciumhydroxid, Calciumoxid, Calciumsulfat, Magnesiumcarbonat, Magnesium-  
30 hydroxidcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid. Selbstverständlich kann man auch Gemische aus mindestens zwei oder mehr dieser Verbindungen verwenden.

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, daß Calciumcarbonat  
35 zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Behandlung phosphathaltiger Nierensteine verwendet wird. Es ist weiterhin bevorzugt, die Magnesiumverbindungen, vorzugs-

- weise Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxidcarbonat, Magnesiumhydroxid und Magnesiumoxid oder ihre Gemische zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine zu verwenden. Gemische aus den oben erwähnten Calcium- und Magnesium-
- 5 verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine.

- Die Calcium-, Magnesiumverbindungen können gegebenenfalls zusammen mit üblichen Arzneimittelträgerstoffen und Verdünnungsmitteln in Form magensaftresistenter
- 10 Arzneiformen eingesetzt werden. Diese können in an sich bekannter Weise in Form von magensaftresistenten Tabletten, magensaftresistenten Hartgelatine kapseln, magensaftresistenten Weichgelatine kapseln oder magensaftresistenten Granulaten vorliegen. Die Verbindungen
- 15 können weiterhin in magensaftresistenter Retardform vorliegen, so daß nur eine ein- bis malige Gabe pro Tag erforderlich ist.

- 20 Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel vorhandenen und die erfindungsgemäß verwendeten Calcium- und Magnesiumverbindungen sind im Handel erhältlich. Sie können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Pulvern, Granulaten, Perlen etc.
- 25 verwendet werden. Die Pulver können in feiner oder grober Form vorliegen.

- Die Phosphatbindung beträgt z.B. bei Calciumcarbonat in vitro ca. 40 bis 180 mg/g, bei Calciumsulfat ca. 100
- 30 bis 300 mg/g und ist damit höher als die vieler Aluminiumhydroxide.

- Die Oxalatbindung beträgt für Calciumcarbonat ca. 50 bis 200 mg Oxalat/g, bei Calciumsulfat ca. 100 bis
- 35 250 mg Oxalat/g. Für die Magnesiumverbindungen werden ähnliche Werte festgestellt.

2018

- 10 -

3402878

Es war überraschend und hat nicht nahegelegen, daß die Phosphatbindungskapazität von den Calcium- und Magnesiumverbindungen in der gleichen Größenordnung liegt wie die des Aluminiumhydroxids und teilweise noch höher ist.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. In den Beispielen wurden die folgenden Bestimmungsmethoden verwendet.

a) Bestimmung von  $\text{HPO}_4^{2-}$

5  $\text{HPO}_4^{2-}$  wurde nach der Methode von Gomorri ( G. Gomorri, J.Lab.Clin.Med. 27, 955 (1942) ) photometrisch bestimmt. Dabei bildet sich anorganisches Phosphat mit Natriummolybdat Phosphormolybdat, das durch Reduktion mit p-Methylaminophenol-sulfat in kolloidales Molybdänblau überführt wird, welches photometrisch bestimmt wird.

10

b) Bestimmung von Oxalat

Die titrimetrische Bestimmung von Oxalat erfolgte mit einer 0.02 Kaliumpermanganat-Meßlösung, die zur Stabilisierung 1 Stunde gekocht worden war. 10 ml der Probe wurden mit 150 ml bidestillierter Wasser und 10 ml einer 1+4 verdünnten konzentrierten Schwefelsäure versetzt, auf 75 bis 85°C erhitzt und bis zu einer bleibenden schwachen Rosafärbung mit der  $\text{KMnO}_4$ -Lösung titriert.

15

Beispiel 1

20 Es wurden in an sich bekannter Weise magensaftresistente Tabletten bzw. magensaftresistente Hartgelatine Kapseln hergestellt mit je 500 mg Arzneistoff.

Mit Tris-Puffer, Natronlauge und Überschuß von  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  wurde auf den gewünschten pH-Wert eingestellt, die Tablette bzw. Hartgelatine Kapsel zugegeben und 1 Stunde inkubiert. Dann wurde das freie Phosphat bestimmt und damit das Phosphatbindevermögen bestimmt.

25

Folgende Ergebnisse wurden erhalten :

Calciumcarbonat Tablette

30	pH = 7	Phosphatbindung : 120 mg/g
	pH = 7.5	Phosphatbindung : 135 mg/g
	pH = 8.0	Phosphatbindung : 160 mg/g

Calciumcarbonat ( Hartgelatine-Kapsel )

pH = 7.0	Phosphatbindung : 125 mg/g
pH = 7.5	Phosphatbindung : 140 mg/g
pH = 8.0	Phosphatbindung : 170 mg/g

5

Calciumsulfat . 2H<sub>2</sub>O ( Tablette )

pH = 7.0	Phosphatbindung : 280 mg/g
pH = 7.5	Phosphatbindung : 300 mg/g
pH = 8.0	Phosphatbindung : 300 mg/g

10

Magnesiumcarbonat ( Tablette )

pH = 7.0	Phosphatbindung : 140 mg/g
pH = 7.5	Phosphatbindung : 150 mg/g
pH = 8.0	Phosphatbindung : 150 mg/g

15

Magnesiumoxid ( Hartgelatine-Kapsel )

pH = 7.0	Phosphatbindung : 160 mg/g
pH = 7.5	Phosphatbindung : 160 mg/g
pH = 8.0	Phosphatbindung : 180 mg/g

20 Unter den gleichen Bedingungen beträgt die Phosphatbindung bei Aluminiumhydroxid ( Aludrox <sup>(R)</sup>-Tablette ) 170 mg/g.

Beispiel 2

Zur Ermittlung der Oxalat-Bindungskapazität wurden zwei Reihen von Proben hergestellt :

25

- a) 500 mg Oxalsäure in 190 ml 0.1M Tris-HCl
- b) 500 mg Oxalsäure und 960 mg K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in 190 ml 0.1 M Tris-HCl

Zur Simulation der pH-Verhältnisse in den einzelnen Darm-Abschnitten wurden innerhalb jeder Reihe Proben mit folgenden pH-Werten hergestellt :

30

pH = 6.0; 6.5; 7.0; 7.5; 8.0

Nach genauer Einstellung des pH mit NaOH bzw. HCl wurde Puffer mit 200 ml aufgefüllt und jeder Probe 2 magensaftresistente Tabletten ( a 500 mg Arzneistoff ) bzw. magensaftresistente Hartgelatine-Kapseln ( mit 500 mg Wirkstoff )

35 bzw. magensaftresistente Weichgelatine-Kapseln ( mit 500 mg Wirkstoff ) zugesetzt.

Nach genauer Einstellung des pH-Wertes mit NaOH, HCl wurde mit Puffer auf 200 ml aufgefüllt. Die Ansätze wurden unter leichter Bewegung bei 37°C im Wasserbad inkubiert, und 60 Minuten jeweils 12 ml Aliquots entnommen, gebildetes Calciumoxalat, bzw. Magnesiumoxalat abzentrifugiert und vom Überstand 5 jeweils 10 ml mit  $\text{KMnO}_4$ -Lösung ( siehe Bestimmungsmethoden ) titriert.

**Ergebnisse :**

**Calciumcarbonat ( Tabletten, magensaftresistent )**

	pH-Wert	Oxalatbindung ( mg/g )
10	6,0	a) 180 mg
		b) 150 mg
	6,5	a) 170 mg
		b) 145 mg
15	7,0	a) 165 mg
		b) 145 mg
	7,5	a) 165 mg
		b) 140 mg
20	8,0	a) 165 mg
		b) 140 mg

**Calciumoxid ( Weichgelatine-Kapseln, magensaftresistent )**

	pH - Wert	Oxalatbindung ( mg/g )
25	6,0	a) 150 mg
		b) 130 mg
	6,5	a) 160 mg
		b) 140 mg
30	7,0	a) 160 mg
		b) 140 mg
	7,5	a) 165 mg
		b) 140 mg
35	8,0	a) 170 mg
		b) 150 mg

Magnesiumkarbonat ( magensaftresistente Tabletten )

pH - Wert	Oxalatbindung ( mg/g )
5	6,0 a) 190 mg
	b) 150 mg
	7,0 a) 200 mg
	b) 150 mg
	8,0 a) 220 mg
10	b) 160 mg

Magnesiumhydroxidcarbonat ( magensaftresistente Hartgelatine-Kapseln )

pH - Wert	Oxalatbindung ( mg/g )
15	6,0 a) 180 mg
	b) 140 mg
	6,5 a) 180 mg
	b) 150 mg
20	7,0 a) 200 mg
	b) 160 mg
	8,0 a) 210 mg
	b) 180 mg